

(12) NACH DEM VERT... ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT... F DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. Februar 2002 (28.02.2002)

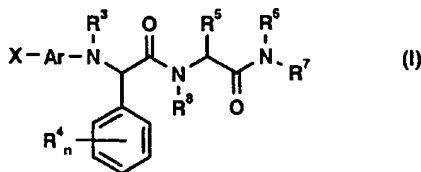
PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/16312 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 237/00 (74) Anwälte: FORSTMAYER, D. usw.; Boeters & Bauer, Bereiteranger 15, 81541 München (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/09753 (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum:
23. August 2001 (23.08.2001) (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
100 41 402.8 23. August 2000 (23.08.2000) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MORPHOCHEM AG [DE/DE]; Grunder Strasse 37-37a, 81379 München (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CAPPI, Michael, W. [DE/DE]; Jean-Paul-Richterstrasse 37, 81369 München (DE). FUCHS, Thilo [DE/DE]; Volksgartenstrasse 9, 80639 München (DE). ECKL, Robert [DE/DE]; Richard-Riemerschmid-Allee 67/1, 82141 München (DE). SCHABBERT, Silke [DE/DE]; Lanzstrasse 36, 80689 München (DE).
- Veröffentlicht:
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS INHIBITING FACTOR XA ACTIVITY

(54) Bezeichnung: NEUE VERBINDUNGEN, DIE FAKTOR Xa-AKTIVITÄT INHIBIEREN



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate or a pharmaceutically acceptable formulation of the same. Said compounds can be used for inhibiting factor Xa and for preventing and/or treating thrombo-embolic illnesses.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmazeutisch akzeptable Formulierung derselben. Diese Verbindungen können zur Hemmung von Faktor Xa und zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen verwendet werden.

WO 02/16312 A2

Neue Verbindungen, die Faktor Xa-Aktivität inhibieren

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen mit blutgerinnungshemmender Wirkung (sogenannte Antikoagulationen) sowie ihre pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate, pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese als Wirkstoff enthalten, Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen, Salze und Zusammensetzungen sowie deren Verwendung zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen. Diese Verbindungen, Salze und Zusammensetzungen stellen sehr wirksame Faktor Xa-Inhibitoren dar. Die vorliegende Erfindung betrifft auch Pro-Drugs, optisch aktiven Formen, Racemate und Diastereomere dieser Verbindungen und Salze.

Thromboembolytische Erkrankungen beruhen auf einer erhöhten Blutgerinnungsneigung bei Personen mit Risikofaktoren, wie z.B. größeren Operationen, längerer Immobilisierung, Knochenbrüchen der unteren Extremitäten, Fettleibigkeit, Blutfett-Stoffwechselstörungen, Infektionen mit gramnegativen Organismen, Krebs und höherem Alter.

Venöse Thrombosen können dazu führen, daß das von der betroffenen Vene entsorgte Gewebe ein Ödem oder eine Entzündung entwickelt. Thrombose einer tieferliegenden Vene (sogenannte „Deep Vein Thrombosis“) kann zu schwerwiegenden Komplikationen wie z.B. Lungenembolie führen. Arterielle Thrombose kann zur ischämischen Nekrose des von der betroffenen Arterie versorgten Gewebes führen, wie z.B. zu myokardialen Infarkt im Falle einer betroffenen Herzkranzarterie. Weitere thromboembolytische Erkrankungen sind z.B. Arteriosklerose, Apoplexie (Schlaganfall), Angina pectoris, Claudicatio intermittens.

Unter normalen physiologischen Bedingungen schützt die natürliche Blutgerinnung vor größerem Blutverlust aus einem

beschädigten Blutgefäß. Bei der Blutgerinnung erfolgt eine Umwandlung des flüssigen Blutes in den Blutkuchen, eine gallertartige Masse, die die Abdichtung verletzter Blutgefäße durch Pfropfbildung bewirkt. Dabei erfolgt die Umwandlung des im Plasma vorhandenen löslichen Fibrinogens in den faserig-gallertartigen Gerinnungsstoff, das Fibrin, in einem mehrstufigen Prozeß, der sogenannten Blutgerinnungskaskade.

Man unterscheidet zwischen zwei verschiedenen Wegen der Aktivierung der Blutgerinnung. Der intrinsische Blutgerinnungsweg wird eingeleitet, wenn Blut mit unphysiologischen Oberflächen in Berührung kommt. Der extrinsische Blutgerinnungsweg wird durch die Verletzung von Blutgefäßen eingeleitet. Beide Blutgerinnungswege münden in einem gemeinsamen Weg, in dem der Blutgerinnungsfaktor X, eine Serin-Proteinase, in seine aktive Form (Faktor Xa) überführt wird. Faktor Xa bewirkt zusammen mit Faktor Va und Ca^{2+} im sogenannten Prothrombinasekomplex, daß Prothrombin in Thrombin überführt wird, welches seinerseits durch Abspaltung von Peptiden aus Fibrinogen Fibrin-Monomere freisetzt, die in der Lage sind, zu Fibrinfasern zu koagulieren. Durch den Faktor XIII kommt es schließlich zur Quervernetzung und somit Stabilisierung der Fibrinfasern.

Antikoagulantien kommen sowohl zur Vorbeugung als auch zur Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen zum Einsatz. Man unterscheidet bei den Antikoagulantien im engeren Sinne das sofort wirksame Heparin, welches direkt bestimmte Faktoren der Blutgerinnung hemmt, von den Vitamin K-Antagonisten (z.B. Coumarin-Derivate). Letztere hemmen die von der Anwesenheit von Vitamin K abhängige Produktion bestimmter Gerinnungsfaktoren in der Leber und setzen mit ihrer Wirkung erst langsam ein. Weitere gerinnungshemmende Mittel sind die Fibrinolytika, die eine direkte oder indirekte Aktivierung des fibrinolytischen Systems hervorrufen, und

Thrombozyten-Aggregationshemmer wie z.B. Acetylsalicylsäure. Ein seltener eingesetztes Verfahren ist die Senkung des Fibrinogenspiegels im Blut durch das Enzym Ancrod. Das Ziel der Anwendung gerinnungshemmender Mittel ist, die Entstehung eines gefäßverschließenden Blutgerinnsels zu verhüten oder auch es nach seiner Bildung wieder aufzulösen.

Die oben genannten Antikoagulantien im engeren Sinne, d.h. Heparin und Vitamin K-Antagonisten, weisen Nachteile auf. Beim Heparin unterscheidet man unfraktioniertes Heparin (UFH) und Heparin mit niedrigem Molekulargewicht (LMWH). Nachteilig bei UFH ist die Tatsache, daß es in der Regel intravenös verabreicht werden muß, eine variierende blutgerinnungshemmende Wirkung aufweist und somit häufige Überwachungen des Patienten und Dosisanpassungen erforderlich macht. LMWH kann zwar in konstanter, unüberwachter Dosierung subkutan zum Einsatz kommen, weist aber aufgrund seiner geringen Kettenlänge eine gegenüber UFH stark verringerte Wirkung auf.

Die Vitamin K-Antagonisten wie z.B. Warfarin zeigen - vermutlich genetisch bedingt - eine von Patient zu Patient unterschiedliche Wirksamkeit. Neben dem oben erwähnten langsamen Einsetzen der Wirkung ist dies mit dem Nachteil verbunden, daß die Patienten überwacht werden müssen und eine individuelle Dosisanpassung erforderlich ist.

Weitere bekannte Antikoagulantien gehören der Gruppe der Thrombin-Inhibitoren an. Aktuelle Übersichten der einschlägigen Forschungstätigkeiten auf diesem Gebiet finden sich z.B. bei Jules A. Shafer, Current Opinion in Chemical Biology, 1988, 2: 458-485, Joseph P. Vacca, Current Opinion in Chemical Biology, 2000, 4: 394-400 sowie Fahad Al-Obeidi und James A. Ostrem, DDT, Bd. 3, Nr. 5, Mai 1998: 223-231.

Ein entscheidender Nachteil der Thrombin-Inhibitoren besteht darin, daß zur Erzielung der gewünschten Wirkung eine derartig starke Unterdrückung der Thrombin-Aktivität *in vivo* erforderlich ist, daß sich die Blutungsneigung erhöhen kann, was die Dosierung erschwert.

Demgegenüber bewirken Faktor Xa-Inhibitoren eine Unterdrückung der Neubildung von Thrombin aus Prothrombin, während sie eine vorhandene Thrombin-Aktivität, die für eine primäre Hämostase erforderlich ist, nicht beeinträchtigen.

Neben den oben genannten Übersichtsartikeln können hier beispielhaft zitiert werden: DE 197 43 435, DE 197 55 268, DE 198 19 548, DE 198 39 499 sowie WO 0031068.

15

Die Wirkungs- und Nebenwirkungsspektren dieser Faktor Xa-Inhibitoren sind zum Teil noch nicht vollständig untersucht.

20 Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand in der Bereitstellung neuer Verbindungen mit nützlichen Eigenschaften, insbesondere blutgerinnungshemmender Wirkung.

Genauer gesagt bestand die Aufgabe in der Bereitstellung neuer Faktor Xa-Inhibitoren mit verbesserter Wirksamkeit, verringerter Nebenwirkung und/oder erhöhter Selektivität. Zudem sollten geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen bereitgestellt werden. Diese Verbindungen bzw. Zusammensetzungen sollten insbesondere oral verabreichbar sein.

30

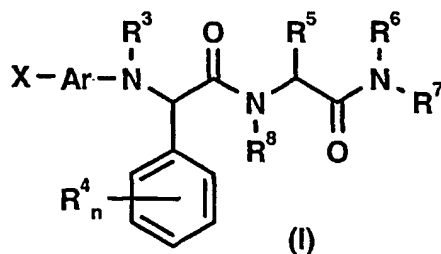
Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand in der Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung dieser neuen Verbindungen.

Des weiteren sollten diese neuen Verbindungen zur Verwendung bei der Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen geeignet sein.

- 5 Die vorliegende Erfindung beschreibt blutgerinnungshemmende Verbindungen, deren pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate und Formulierungen, die neu sind, eine hohe Aktivität und Selektivität aufweisen und die oral verabreicht werden können. Die vorliegende Erfindung be-
- 10 trifft des weiteren Pro-Drugs, optisch aktive Formen, Racemate und Diastereomeren dieser Verbindungen und Salze. Die besagten Verbindungen und Salze können auch ihrerseits Pro-Drugs sein, die erst durch Metabolisierung aktiviert werden. Ebenfalls beschrieben werden pharmazeutische Zusammen-
- 15 setzungen, die die besagten Verbindungen bzw. Salze etc. als Wirkstoff enthalten. Außerdem werden mehrere direkte und einfache Synthesen der erfindungsgemäßen Verbindungen, Pro-Drugs, Salze und Zusammensetzungen wie auch von Zwischenprodukten beschrieben, die in solchen Synthesen
- 20 nützlich sind. Des weiteren wird die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen beschrieben.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung

25 der allgemeinen Formel (I):



X gleich Cl, Br oder $R^1-N=C(-NH_2)-$ ist, worin
 R^1 gleich H, -OH, $-C(=O)OR^2$, Alkyl, Aralkyl, Aralkyloxy
oder eine Heteroalkyl-Gruppe wie z.B. Alkyloxy, Acyl
oder Acyloxy ist, worin R^2 gleich Alkyl wie Methyl-
5 Ethyl- oder t-Butyl-, Heteroalkyl, eine carbocyclische
Gruppe, Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Hetero-
arylalkyl oder Aralkyl wie Benzyl ist;

Ar gleich Arylen, Heteroarylen, Heteroarylalkylen oder
10 Aralkylen ist, wobei X direkt an das aromatische
Ringsystem gebunden ist;

R^3 gleich H, Alkyl wie C_1-C_6 -Alkyl, Heteroalkyl or
Aralkyl ist;

15 die Gruppen R^4 unabhängig voneinander Alkyl-Gruppen,
die mit einem oder mehreren -OH oder $-NH_2$ -Resten
substituiert sein können, Heteroalkyl-Gruppen,
carbocyclische Gruppen, Heterocycloalkyl-Gruppen,
20 Aryl-Gruppen, Heteroaryl-Gruppen oder Aralkyl-Gruppen
sind, wobei diese Gruppen mit einer oder mehreren
unsubstituierten Gruppen, ausgewählt aus Alkyl,
Heteroalkyl wie z.B. Alkyloxy, Acyl oder Acyloxy,
einer carbocyclischen Gruppe, Heterocycloalkyl, Aryl,
25 Heteroaryl oder Aralkyl, substituiert sein können,
oder Hydroxylgruppen oder Glycosyloxy-Gruppen sind;

n eine ganze Zahl von 0 bis 5, vorzugsweise 0, 1 oder
30 2 ist (gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist
 $n = 0$);

R^5 gleich H, Alkyl, Heteroalkyl, eine carbocyclische
Gruppe, Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Hetero-
arylalkyl oder Aralkyl ist;

35 R^6 und R^7 unabhängig voneinander H, Alkyl, Heteroalkyl,
eine carbocyclische Gruppe, Heterocycloalkyl wie z.B.
Aryl-heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl oder

Heteroarylalkyl sind, wobei diese Gruppen mit einer oder mehreren vorzugsweise unsubstituierten Gruppen, ausgewählt aus Alkyl, Heteroalkyl wie z.B. Alkoxy, Acyl oder Acyloxy, einer carbocyclischen Gruppe, Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Aralkyl, -OH or -NH₂, substituiert sein können, oder zusammen Teil eines Heterocycloalkyl-Ringsystems, insbesondere eines Arylheterocycloalkyl-Ringsystems wie z. B. Aryl- oder Heteroaryl-Piperazinyl, oder eines Heteroaryl-Ringsystems sind, wobei diese Systeme mit einer oder mehreren vorzugsweise unsubstituierten Gruppen, ausgewählt aus Alkyl, Heteroalkyl wie z.B. Alkoxy, Acyl oder Acyloxy, einer carbo-cyclischen Gruppe, Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Aralkyl, -OH oder -NH₂, substituiert sein können; und

R⁸ H, Alkyl, Heteroalkyl, eine carbocyclische Gruppe, Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl oder Aralkyl oder zusammen mit R⁵ Teil eines Heterocycloalkyl-Ringsystems ist;

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

Verbindungen der Formel (I) enthalten aufgrund ihrer Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere, als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis.

Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf eine gesättigte oder zumindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoff-Gruppe, die z.B. 1 bis 12 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-,

n-Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl, n-Hexyl-, 2,2-Dimethylbutyl-, n-Octyl-, Allyl-, Isoprenyl- oder Hexa-2-enyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-Gruppe, in der ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch mindestens ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind, wobei Sauerstoff und Stickstoff bevorzugt werden, z.B. eine Alkyloxy-Gruppe wie z.B. Methoxy oder Ethoxy, oder eine Methoxymethyl-, Cyano- oder 2,3-Dioxyethyl-Gruppe. Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine Carbonsäure oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete Gruppe wie z.B. Acyl, Acyloxy, Carboxyalkyl, Carboxyalkylester z.B. Methyl-carboxyalkylester, Carboxyalkylamid, Alkoxy-carbonyl oder Alkoxy-carbonyloxy.

Der Ausdruck carbocyclische Gruppe bezieht sich auf eine gesättigte oder teilweise ungesättigte, cyclische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe aufweist, die ein Gerüst bilden, welches z.B. 3 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 5 oder 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, z.B. die Cyclopropyl-, Cyclohexyl-, Tetralin- oder Cyclohex-2-enyl-Gruppe. Ferner kann eine Heterocycloalkyl-Gruppe durch eine unsubstituierte Alkyl-, Heteroalkyl-, Heteroaryl- oder Aryl-Gruppe substituiert sein.

Der Ausdruck Heterocycloalkyl bezieht sich auf eine carbocyclische Gruppe, in der ein oder mehrere Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind. Ferner kann eine Heterocycloalkyl-Gruppe durch eine unsubstituierte Alkyl-, Heteroalkyl-, Heteroaryl- oder Aryl-Gruppe substituiert sein, und kann beispielsweise für die Piperidin-, Morpholin-, N-Methylpiperazin- oder N-Phenylpiperazin-Gruppe stehen.

Der Ausdruck Aryl bezieht sich auf eine aromatische cyclische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, und durch

ein Gerüst gebildet wird, das z.B. 5 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 5 oder 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthält. Außerdem kann eine Aryl-Gruppe durch unsubstituierte Alkyl- oder Heteroalkyl-Gruppen, OH, CN, NO₂ oder NH₂ substituiert sein und kann z.B. eine Phenyl-, Naphthyl-, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl-, 2-, 3- oder 4-Ethoxyphenyl-, 4-Carboxyphenylalkyl- oder 4-Hydroxyphenyl-Gruppe sein.

- 10 Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine Aryl-Gruppe, in der ein oder mehrere Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind. Vorzugsweise sind nur 1 oder 2 Kohlenstoffatome ersetzt. Beispiele derartiger Gruppen sind die 4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3-Pyrazolyl- und Isochinoliny-Gruppe.

Der Ausdruck Aralkyl bezieht sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- als auch Alkylgruppen und/oder carbocyclische Gruppen umfassen, z.B. Benzyl- oder Tetrahydronaphthalin-Gruppen. Der Ausdruck Heteroarylalkyl bezieht sich auf Aralkyl-Gruppen, bei denen ein oder mehrere Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatome ersetzt sind, z.B. die Tetrahydroisochinoliny-, 2- oder 3-Ethyl-indolyl- oder 4-Methylpyridino-Gruppe.

Die Ausdrücke Alkyl, Heteroalkyl, carbocyclische Gruppe, Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl und Aralkyl beziehen sich auch auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome solcher Gruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder durch -OH, NH₂, oder SH-Reste ersetzt sind. Diese Ausdrücke beziehen sich weiterhin auf entsprechende Gruppen, die mit

unsubstituierten Alkyl-, Heteroalkyl-, Aralkyl- oder Aralkyloxy-Gruppen substituiert sind.

Die Ausdrücke Arylen, Heteroarylen, Heteroarylalkylen und Aralkylen beziehen sich auf zweifach substituierte Aryl-, Heteroaryl-, Heteroarylalkyl- und Aralkyl-Gruppen, d.h. auf Gruppen, die mindestens zwei andere Substituenten als H tragen.

Im Kontext der vorliegenden Erfindung bezieht sich der Ausdruck "Glycosyloxy-Gruppe" auf ein über eine α - oder β -O-glycosylische Bindung gebundenes Saccharid, insbesondere ein Monosaccharid, vorzugsweise Glucose oder Fructose.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) oder (II), worin $X = R^1-N=C(-NH_2)-$.

Weiter bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin $R^1 = H, OH$ oder C_1-C_4 -Alkyloxy, wie Methoxy oder Ethoxy.

Ausserdem bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin Ar ein substituiertes oder unsubstituiertes meta-Phenylen ist.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I); worin Ar ein in para-Stellung zu X durch eine $OH-$, NH_2- , C_1-C_4 -Alkyloxy- (z.B. Methoxy-), C_1-C_4 -Alkylamino-, C_2-C_6 -Dialkylaminogruppe oder ein Halogenatom (z.B. Chlor oder Fluor) substituiertes meta-Phenylen ist.

Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin $R^3 = H$.

Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin die Gruppen R^4 unabhängig voneinander

eine OH, -OCH₂COOH, -COOH, C₁-C₄-Alkyloxy-, eine Glycosyloxy-Gruppe oder ein Halogenatom wie z.B. F oder Cl sind. Besonders bevorzugt ist R⁴ eine -OCH₂COOH, -COOH oder eine β-D-Glucosyloxy-Gruppe.

5

Weiter bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R⁵ gleich H, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Heteroalkyl oder die Seitenkette einer natürlichen Aminosäure ist. Besonders bevorzugt ist R⁵ H oder Methyl.

10

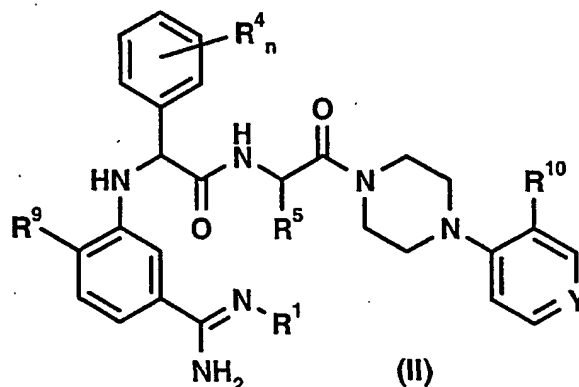
Weiter bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R⁶ und R⁷ zusammen Teil eines Aryl- oder Heteroaryl- Piperazinylrings (besonders bevorzugt eines 4-Aryl oder 4-Heteroaryl- Piperazinylrings) sind.

15

Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R⁸ = H oder C₁-C₆-Alkyl, wie Methyl.

Weiter bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), welche die folgende Struktur (II) aufweisen:

20



worin R¹ gleich H, OH oder C₁-C₄-Alkyloxy wie Methoxy oder Ethoxy; R⁴ unabhängig voneinander eine OH, -OCH₂COOH, -COOH, C₁-C₄-Alkyloxy-, eine Glycosyloxy-Gruppe (besonders bevorzugt eine β-D-Glucosyl-oxy-Gruppe) oder ein Halogenatom wie z.B. F oder Cl; n gleich 0, 1 oder 2 vorzugsweise 0 oder 1; R⁵ gleich H oder eine C₁-C₄-

25

Alkylgruppe wie eine Methylgruppe; R^9 gleich H, OH, F oder eine C_1 - C_4 -Alkyloxygruppe (besonders bevorzugt Methoxy); R^{10} gleich H, ein Halogenatom (besonders bevorzugt F), CN, NO_2 oder eine C_1 - C_4 -Alkyloxygruppe (besonders bevorzugt Methoxy); Y gleich N oder CR^{11} und R^{11} gleich H, ein Halogenatom (besonders bevorzugt F), CN, NO_2 oder eine C_1 - C_4 -Alkyloxygruppe (besonders bevorzugt Methoxy) ist.

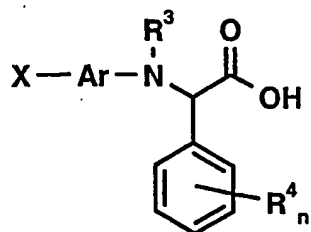
Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formeln (I) oder (II) sind Salze von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure; oder Salze von organischen Säuren wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Salicylsäure. Verbindungen der Formeln (I) oder (II) können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann z.B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge der hygroskopischen Natur der anfänglich wasserfreien Verbindungen der Formeln (I) oder (II) auftreten.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine Verbindung der Formeln (I) oder (II) als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien.

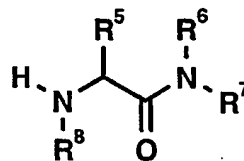
Die Pro-Drugs, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, bestehen aus einer Verbindung der Formeln (I) oder (II) und mindestens einer pharmakologisch akzeptablen Schutzgruppe, die unter physiologischen Bedingungen abgespalten wird, z.B. einer Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl- oder Acyloxy-Gruppe, wie z.B. einer Ethoxy-, Benzyloxy-, Acetyl- oder Acetyloxy-Gruppe.

Verbindungen der Formeln (I) oder (II), in denen X eine Cyano-Gruppe ist, dienen als Ausgangsmaterialien für die

Synthese der besagten biologisch aktiven Verbindungen. Diese Verbindungen können nach Verfahren synthetisiert werden, die allgemein zur Bildung von Amid-Bindungen bekannt sind. So können eine Säure-Verbindung der Formel
 5 (III) und eine Amin-Verbindung der Formel (IV)



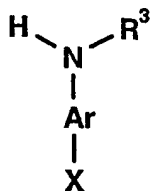
(III)



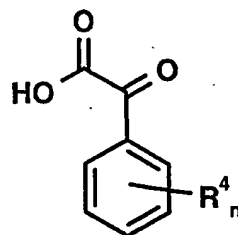
(IV)

in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid mit einem Kupplungsreagens wie Carbonyldiimidazol oder Dicyclohexylcarbodiimid und 1-Hydroxybenztriazol verknüpft werden.
 10

Verbindungen der Formel (III), in denen X eine Cyano-Gruppe ist, können synthetisiert werden, indem ein Amin der Formel
 15 (V), in der X eine Cyano-Gruppe ist, mit einer α -Ketosäure der Formel (VI)



(V)



(VI)

z.B. in einem Lösungsmittel wie Ethanol oder Methanol z.B. unter Verwendung von Natriumcyanoborhydrid und katalytischen Mengen Essigsäure umgesetzt wird.
 20

Alternativ können Verbindungen der Formel (III) synthetisiert werden, indem eine α -Bromsäure mit einer Base wie Natriumhydroxid umgesetzt wird, das Lösungsmittel verdampft wird und ein Überschuß eines Amins der Formel (V) zugesetzt wird und das resultierende Gemisch bei einer bevorzugten Temperatur von 80 bis 120°C über einen Zeitraum von mehreren Stunden erwärmt wird.

Verbindungen der Formel (III) können alternativ auch durch Umsetzung eines Aldehyds wie 3-Cyanobenzaldehyd mit einer Aminosäure in einer wäßrigen Lösung einer Base wie Natriumhydroxid und Zusetzen von z.B. Natriumcyanoborhydrid vorzugsweise bei einer Temperatur unter 5°C synthetisiert werden.

Bei einem bevorzugten Weg zur stereoselektiven Synthese von Verbindungen der Formeln (I) oder (II) werden Verbindungen der Formel (III) synthetisiert, indem ein Arylbromid wie z. B. 3-Brom-benzonitril mit einem Phenylglycinderivat wie z. B. (S)-Phenylglycin umgesetzt wird. Diese Synthese kann z. B. analog zu dem in: D. Ma et al. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120: 12459-12467 beschriebenen Verfahren durchgeführt werden. Bei den auf diese Weise stereoselektiv hergestellten Verbindungen wurde gefunden, daß sowohl die Verbindungen der Formeln (I) oder (II) mit (R)-Konfiguration an der Phenylglycin-einheit als auch die entsprechenden (S)-konfigurierten Verbindungen sehr wirksame Faktor Xa-Inhibitoren sind, wobei die (S)-konfigurierten Verbindungen bei gleicher Substitution etwas bessere inhibitorische Eigenschaften besitzen. Bei der zweiten Aminosäureeinheit der allgemeinen Formeln (I) oder (II) sind ebenfalls die (S)-konfigurierten Verbindungen die etwas besseren Faktor Xa-Inhibitoren, wobei die entsprechenden (R)-konfigurierten Verbindungen auch sehr wirksame Faktor Xa-Inhibitoren sind. Bevorzugt werden

erfindungsgemäß also Verbindungen der Formeln (I) oder (II) mit S,S-Konfiguration, wobei auf Verbindungen mit R,S-, S,R- und R,R-Konfiguration sehr gute inhibitorische Eigenschaften besitzen und zur Erfindung gehören.

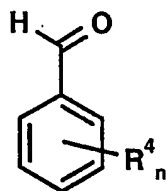
5

Verbindungen der Formel (IV) können synthetisiert werden, indem eine N-Boc-geschützte Aminosäure mit einem Amin der Formel (XI) unter Anwendung von Standardverknüpfungsmethoden mit einem Kupplungsreagens wie Carbonyldiimidazol oder Dicyclohexylcarbodiimid und 1-Hydroxybenztriazol synthetisiert werden. Verbindungen der Formel (IV) können auch synthetisiert werden, indem die gemischten Anhydride oder 4-Nitrophenylester der entsprechenden N-Boc-geschützten Aminosäuren verwendet werden. Eine Entfernung der Schutzgruppe an der Amin-Gruppe durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure in Wasser oder Dichlormethan führt zu den Endverbindungen der Formel (IV).

Verbindungen der Formel (I), in der X gleich -CN oder -C(=NH)NH₂ und R⁸ H ist, können erfindungsgemäß auch in einem Schritt synthetisiert werden, indem ein Amin der Formel (VII), ein Aldehyd der Formel (VIII) und ein Isonitril der Formel (IX) z.B. in einem Lösungsmittel wie Methanol, Isopropanol, Ethanol, Chloroform, Acetonitril, Dichlormethan oder einem Lösungsmittelgemisch, z.B. Methanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Acetonitril/Wasser oder Chloroform/ Wasser miteinander umgesetzt werden.



(VII)



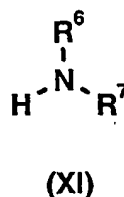
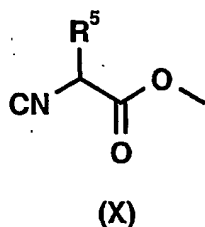
(VIII)



(IX)

Die beschriebene Reaktion kann durch Zusetzen von Brönsted-Säuren wie p-Toluolsulfonsäure oder 2,4-Dinitrobenzolsulfonsäure oder Lewis-Säuren wie Zinkdichlorid, Eisentrichlorid, Bortrifluoretherat oder Ytterbiumtriflat katalysiert werden.

Verbindungen der Formel (IX) können synthetisiert werden, indem ein Isonitril der Formel (X) mit einem Amin der Formel (XI)



in einem Lösungsmittel wie Methanol, Dichlormethan oder Dimethylformamid oder auch ohne Lösungsmittel z.B. bei Raumtemperatur oder einer Temperatur bis zu 80°C umgesetzt wird (vgl. K. Matsumoto et al., Synthesis, 1997, 249-250).

Die oben genannten Ausgangsverbindungen, insbesondere die Verbindungen der Formeln (VII), (VIII), (XI), (V) und (VI) sind kommerziell erhältlich oder können mittels literaturbekannter Verfahren hergestellt werden. Verbindungen der Formel (X) können nach dem bekannten Verfahren nach I. Ugi synthetisiert werden (Hrsg. I. Ugi, Isonitrile Chemistry in Organic Chemistry, Band 20, Academic Press, 1971, New York und London).

Zur Umwandlung von -CN in -C(=NH)NH₂ kann man das Ausgangsnitril in einem Lösungsmittel wie Ethanol oder Methanol oder einem Lösungsmittelgemisch wie Chloroform und Methanol oder Chloroform und Ethanol auflösen und diese Lösung einem

wasserfreien Chlorwasserstoffstrom bei einer Temperatur unter 10°C aussetzen. Das Zwischenprodukt wird nach einer Reaktionszeit von mehreren Stunden bis Tagen mit Ether ausgefällt und abfiltriert. Man kann dieses Zwischenprodukt in
5 Wasser auflösen und es mit einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, Chloroform oder Essigsäureester nach Neutralisierung mit einer Base wie Natriumcarbonat oder -hydroxid extrahieren. Das erhaltene Material wird danach mit wasserfreiem Ammoniak oder einem Ammoniumsalz wie Ammoniumchlorid in einem Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol
10 vorzugsweise bei einer Temperatur bis 80°C umgesetzt. Alternativ kann man das filtrierte Zwischenprodukt sofort mit wasserfreiem Ammoniak oder einem Ammoniumsalz wie Ammoniumchlorid in einem Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol
15 umsetzen.

Zur Umwandlung von $-CN$ in $-C(=N-OH)NH_2$ kann man das Ausgangsnitril in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Ethanol auflösen und die Lösung zu einem
20 Reaktionsgemisch einer Base wie Natrium, Natriumhydrid oder Triethylamin und Hydroxylamin oder einem Hydroxylaminsalz wie Hydroxylamin-hydrochlorid in einem Lösungsmittel, z.B. Dimethylformamid oder Ethanol, vorzugsweise bei einer Temperatur unter 5°C geben. Zur Umwandlung von $-CN$ in
25 $-C(=N-R^1)NH_2$ wobei $R^1 = \text{Alkyloxy}$ wird statt des Hydroxylamins das entsprechende Alkylhydroxylamin verwendet.

Zur Umwandlung von $-CN$ in $-C(=NH)NH_2$ kann man zuerst nach
30 dem obigen Verfahren in eine Verbindung (I), in der X gleich $-C(=N-OH)NH_2$ ist, umwandeln. In einem zweiten Schritt wird diese Verbindung dann durch Auflösen in einem Lösungsmittel wie Ethanol oder Essigsäure mit einem Katalysator, z.B. Palladium oder Palladium auf Kohle oder

Platin oder Raney-Nickel in einer Wasserstoffatmosphäre hydriert.

Verbindungen der Formel (I), in der $R^1 -C(=O)OR^2$ ist, können durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (I), in der R^1 H ist, in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Dichlormethan mit einem Chlorameisensäureester der Formel $ClC(=O)OR^2$ synthetisiert werden.

Die nach einem der oben beschriebenen Verfahren hergestellten Verbindungen der Formel (I) können mittels HPLC in die einzelnen Stereoisomere getrennt werden.

Nach der Synthese können Verbindungen der Formel (I) mit $X = -C(=N-R^1)NH_2$ fakultativ in ein physiologisch akzeptables Salz, Solvat oder Hydrat umgewandelt werden.

Eine Verbindung oder pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann zur Hemmung von Faktor Xa-Aktivität, zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen, arterieller Restenose, Blutvergiftung, Krebs, akuten Entzündungen oder sonstigen Erkrankungen, die durch Faktor Xa-Aktivität vermittelt werden, und insbesondere von venösen Thrombosen, Ödemen oder Entzündungen, von „Deep Vein Thrombosis“, Lungenembolien, thromboembolytischen Komplikationen nach größeren Operationen, bei der Gefäßchirurgie, längerer Immobilisierung, Knochenbrüchen der unteren Extremitäten etc., von arteriellen Thrombosen, insbesondere der Herzkranzgefäße bei myokardialen Infarkt sowie Arteriosklerose, Apoplexie, Angina pectoris, Claudicatio intermittens verwendet werden, um nur einige Indikationen zu nennen.

Allgemein sollen, wie eingangs erwähnt wurde, die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eine möglichst hohe Inhibierungswirkung gegenüber Faktor Xa bei möglichst hoher Selektivität aufweisen. Die Selektivität wurde im vorliegenden Fall

durch Vergleich der Inhibierungswirkung gegenüber Faktor Xa sowie Trypsin und Thrombin (zwei weiteren Serin-Proteinasen) abgeschätzt.

- 5 Wie oben erwähnt, liegt die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formeln (I) oder (II), ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

10

- Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formeln (I) oder (II) unter Anwendung der bekannten und akzeptablen Modi, entweder einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Solche therapeutisch nützlichen Mittel können auf einem der folgenden Wege verabreicht werden: oral, z.B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z.B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch Inhalation, z.B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal.
- 15 Zur Herstellung solcher Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatinekapseln kann das therapeutisch verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, anorganischen oder organischen Arzneimittelträgersubstanzen vermischt werden, z.B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz, Silicagel, Stärke oder Derivaten derselben, Talkum, Stearinsäure oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen Kapseln kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett, Polyole einsetzen. Zur Herstellung von flüssigen Lösungen und Sirups kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. Wasser, Alkohole, wäßrige Salzlösung, wäßrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle,
- 20
25
30
35

Petroleum, tierische oder synthetische Öle verwenden. Für Suppositorien kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und Polyole verwenden. Für Aerosol-
5 Formulierungen kann man komprimierte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff und Kohlendioxid einsetzen. Die pharmazeutisch verwendbaren Mittel können auch Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur
10 Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszusatzstoffe und Antioxidantien enthalten.

Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können andere Wirkstoffe beinhalten, die gewöhnlich zur Vorbeugung
15 und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen eingesetzt werden wie z.B. Warfarin etc.

Zur Vorbeugung und/oder Behandlung der oben beschriebenen Erkrankungen kann die Dosis der erfindungsgemäßen
20 biologisch aktiven Verbindung innerhalb breiter Grenzen variieren und kann auf den individuellen Bedarf eingestellt werden. Im allgemeinen ist eine Dosis von 0,1 µg bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag geeignet, wobei eine bevorzugte Dosis 0,5 bis 4 mg/kg pro Tag ist. In geeigneten
25 Fällen kann die Dosis auch unter oder über den oben angegebenen Werten liegen.

30 Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung verdeutlichen. Die Stereochemie von 3,4,5-Trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-2-yloxy entspricht der von β-D-Glucose.

BEISPIEL 1

Eine 0,05 molare Lösung von 2-(3,4,5-Trihydroxy-6-hydroxy-methyl-tetrahydropyran-2-yloxy)-benzaldehyd (Helicin), eine 0,05 molare Lösung von 3-Aminobenzamidin-dihydrochlorid und
5 eine 0,05 molare Lösung von 2-Isocyano-1-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethanon in Methanol wurden 24 h lang bei Raumtemperatur in einem verschlossenen Gefäß umgesetzt. Nach Verdampfung des Lösungsmittels wurde das Produkt einer Flüssigkeitschromatographie und der Massen-
10 spektroskopie unterzogen, um die Struktur des Endproduktes zu beweisen. Das Produkt, 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetra-hydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid kann durch Flüssigkeits-
15 chromatographie und unter Verwendung eines Wasser-Acetonitril-Gradienten als Elutionsmittel an einer Reversed Phase-Chromatographiesäule gereinigt werden.

C34H42N6O9 (678,7486)

20 ESI-TOF-MS: 679 [M+H]⁺

BEISPIEL 2

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid erhalten.

30 C34H42N6O9 (678,7486)

ESI-TOF-MS: 679 [M+H]⁺

BEISPIEL 3

35 In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-Biphenyl-4-yl-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-acetamid erhalten.

C34H36N6O3 (576.7044)

ESI-TOF-MS: 577 [M+H]⁺

5

BEISPIEL 4

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-Biphenyl-4-yl-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-N-{2-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-acetamid erhalten.

C34H36N6O3 (576.7044)

ESI-TOF-MS: 577 [M+H]⁺

15

BEISPIEL 5

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(3-(Carbamimidoyl-phenylamino)-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-N-{2-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-acetamid erhalten.

C30H36N6O5 (560.6586)

ESI-TOF-MS: 561 [M+H]⁺

25

BEISPIEL 6

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(3-(Carbamimidoyl-phenylamino)-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-N-{2-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-acetamid erhalten.

C30H36N6O5 (560.6586)

ESI-TOF-MS: 561 [M+H]⁺

BEISPIEL 7

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-[(3-Cyano-phenylamino)-N-{2-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid erhalten.

C34H39N5O9 (661,72)

ESI-TOF-MS: 662 [M+H]⁺

10

BEISPIEL 8

0,8 mmol des Produktes von Beispiel 7 wurde zu einer Methanol-Lösung zugegeben, welche äquimolare Mengen an Hydroxylamin-hydrochlorid und eine geeignete Base wie Triethylamin oder Natriummethoxid enthielt, und wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Verdampfung aller flüchtigen Komponenten wurde die Verbindung durch Flüssigkeitschromatographie in Analogie zu Beispiel 1 gereinigt. Man erhielt 2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-{2-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid als leicht gelbliches Pulver.

25 C34H42N6O10 (694.7480)

ESI-TOF-MS: 695 [M+H]⁺

BEISPIEL 9

30 In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenylamino)-N-{2-[4-(2,4-difluorophenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid erhalten.

C33H38F2N6O9 (700.7024)

ESI-TOF-MS: 701 [M+H]⁺

BEISPIEL 10

- 5 In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde [3-((3-Carbamimidoyl-phenylamino)-(2-[4-(2,4-difluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylcarbamoyl)-methyl)-phenoxy]-essigsäure erhalten.

10

C₂₉H₃₀F₂N₆O₅ (580.5965)

ESI-TOF-MS: 581 [M+H]⁺

15 BEISPIEL 11

- In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenylamino)-N-(2-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-2-[2-(3,4,5-
20 trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid erhalten.

C₃₄H₄₂N₆O₁₀ (694.7480)

ESI-TOF-MS: 695 [M+H]⁺

25

BEISPIEL 12

- In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(3-
30 Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2-[4-(2-cyano-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid erhalten.

35

C₃₄H₃₉N₇O₈ (673.7320)

ESI-TOF-MS: 674 [M+H]⁺

BEISPIEL 13

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(5-Carbamimidoyl-pyridin-2-ylamino)-N-{2-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid erhalten.

10

C33H41N7O9 (679.7362)

ESI-TOF-MS: 680 [M+H]⁺

15 BEISPIEL 14

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde {2-[(2-[4-(4-Bromo-phenyl)-4-hydroxy-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylcarbamoyl)-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-phenoxy}-essigsäure erhalten.

20

C30H32BrN5O6 (638.5234)

ESI-TOF-MS: 639 [M+H]⁺

25

BEISPIEL 15

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-{1-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-2-methyl-propyl}-2-phenyl-acetamid erhalten.

30

C31H38N6O3 (542.6869)

ESI-TOF-MS: 543 [M+H]⁺

35

BEISPIEL 16

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde [3-((3-Carbamimidoyl-phenylamino)-(2-[4-(2-nitro-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylcarbamoyl)-methyl)-phenoxy]-essigsäure erhalten.

C₂₉H₃₁N₇O₇ (589.6131)

ESI-TOF-MS: 590 [M+H]⁺

10

BEISPIEL 17

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde [5-((3-Carbamimidoyl-phenylamino)-(2-[4-(2,4-difluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylcarbamoyl)-methyl)-2-methoxyphenoxy]-essigsäure erhalten.

C₃₀H₃₂F₂N₆O₆ (610.6229)

ESI-TOF-MS: 611 [M+H]⁺

20

BEISPIEL 18

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde [3-((3-Carbamimidoyl-phenylamino)-(2-[4-(2,4-dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylcarbamoyl)-methyl)-phenoxy]-essigsäure erhalten.

C₃₁H₃₆N₆O₇ (604.6686)

ESI-TOF-MS: 605 [M+H]⁺

30

BEISPIEL 19

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(3-

35

Carbamimidoyl-phenylamino)-N-[2-oxo-2-(4-pyridin-4-ylmethyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-2-phenyl-acetamid erhalten.

C27H31N7O2 (485.5938)

5 ESI-TOF-MS: 486 [M+H]+

BEISPIEL 20

10 In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-{2-[4-(2-nitro-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-phenyl-acetamid erhalten.

C27H29N7O4 (515.5767)

15 ESI-TOF-MS: 516 [M+H]+

BEISPIEL 21

20 In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-{2-[4-(2,4-difluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-phenyl-acetamid erhalten.

C27H28F2N6O2 (506.5600)

25 ESI-TOF-MS: 507 [M+H]+

BEISPIEL 22

30 In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-{2-[4-(2,4-difluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid erhalten.

35

C33H38F2N6O8 (684.7030)

ESI-TOF-MS: 685 [M+H]⁺

BEISPIEL 23

- 5 In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-[2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-2-phenyl-acetamid erhalten.

10 C₂₆H₂₉N₇O₂ (471.5667)

ESI-TOF-MS: 472 [M+H]⁺

BEISPIEL 24

- 15 In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2-[4-(2,4-dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid
20 erhalten.

C₃₅H₄₄N₆O₁₀ (708.7751)

ESI-TOF-MS: 709 [M+H]⁺

25

BEISPIEL 25

- In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-[2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid
30 erhalten.

C₃₂H₃₉N₇O₈ (649.7097)

35 ESI-TOF-MS: 650 [M+H]⁺

BEISPIEL 26

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-{2-[4-(2-nitro-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid erhalten.

10 C33H39N7O10 (693.7197)
ESI-TOF-MS: 694 [M+H]+

BEISPIEL 27

15 In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-{2-[4-(2,4-dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-phenyl-acetamid erhalten.

20 C29H34N6O4 (530.6321)
ESI-TOF-MS: 531 [M+H]+

BEISPIEL 28

25 In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-{2-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-phenyl-acetamid erhalten.

30 C28H32N6O3 (500.6056)
ESI-TOF-MS: 501 [M+H]+

BEISPIEL 29

35 In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde [2-((3-

Carbamimidoyl-phenylamino)-{2-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylcarbamoyl}-methyl)-phenoxy]-essigsäure erhalten.

5 C30H34N6O6 (574.6421)
ESI-TOF-MS: 575 [M+H]⁺

BEISPIEL 29a

10 In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde [3-((3-Carbamimidoyl-phenylamino)-{2-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylcarbamoyl}-methyl)-phenoxy]-essigsäure erhalten.

15 C30H34N6O6 (574.6421)
ESI-TOF-MS: 575 [M+H]⁺

20 BEISPIEL 30

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde [2-((3-Carbamimidoyl-phenylamino)-{2-[4-(2-hydroxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylcarbamoyl}-methyl)-phenoxy]-essigsäure erhalten.

C29H32N6O6 (560.6150)
ESI-TOF-MS: 561 [M+H]⁺

30

BEISPIEL 31

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde [2-((3-Carbamimidoyl-phenylamino)-{2-[4-(3-cyano-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylcarbamoyl}-methyl)-phenoxy]-essigsäure erhalten.

C30H31N7O5 (569.6255).

ESI-TOF-MS: 570 [M+H]⁺

5

BEISPIEL 32

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 4-((3-Carbamimidoyl-phenylamino)-(2-[4-(2-methoxy-phenyl)-
10 piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylcarbamoyl)-methyl)-benzoesäure erhalten.

C29H32N6O5 (544.6156)

ESI-TOF-MS: 545 [M+H]⁺

15

BEISPIEL 33

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-[2-(4-hydroxy-4-phenyl-
20 piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-2-phenyl-acetamid erhalten.

C28H31N5O3 (485.5910)

ESI-TOF-MS: 486 [M+H]⁺

25

BEISPIEL 34

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde [4-((3-Carbamimidoyl-phenylamino)-(2-[4-(2-methoxy-phenyl)-
30 piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylcarbamoyl)-methyl)-phenoxy]-essigsäure erhalten.

C30H34N6O6 (574.6421)

35 ESI-TOF-MS: 575 [M+H]⁺

BEISPIEL 35

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-{2-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-phenyl-acetamid erhalten.

C₂₈H₃₂N₆O₃ (500.6056)

ESI-TOF-MS: 501 [M+H]⁺

10

BEISPIEL 36

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-2-(2-hydroxy-phenyl)-N-{2-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-acetamid erhalten.

C₂₈H₃₂N₆O₄ (516.6050)

ESI-TOF-MS: 517 [M+H]⁺

20

BEISPIEL 37

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-[(pyridin-3-ylmethyl)-carbamoyl]-methyl}-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid erhalten.

C₂₉H₃₄N₆O₈ (594.6297)

ESI-TOF-MS: 595 [M+H]⁺

30

BEISPIEL 38

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(3-

35

Carbamimidoyl-phenylamino)-N-{2-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-[3-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-phenyl]-acetamid erhalten.

5 C35H35F3N6O4 (660.7022)

ESI-TOF-MS: 661 [M+H]⁺

BEISPIEL 39

10 In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-N-{2-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-acetamid erhalten.

15

C30H36N6O5 (560.6586)

ESI-TOF-MS: 561 [M+H]⁺

20 BEISPIEL 40

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde [2-Benzyl-5-((3-carbamimidoyl-phenylamino)-{2-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylcarbamoyl}-methyl)-phenoxy]-essigsäure erhalten.

25

C37H40N6O7 (680.7674)

ESI-TOF-MS: 681 [M+H]⁺

30

BEISPIEL 41

40 mmol 3-Brombenzonitril, 40 mmol (S)-Phenylglycin, 60 mmol Kaliumcarbonat und 4 mmol Kupfer(I)iodid wurden in 50 ml trockenem Dimethylacetamid 24 h bei 100°C unter Inertgas (N₂) gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde
35 Fragment I mittels Flüssigkeitschromatographie gereinigt.

Je 20 mmol Boc-Sarcosin, HOBt, Diisopropylcarbodiimid (DIC), Piperazin und Triethylamin wurden in 110 ml Dimethylformamid (DMF) bei Raumtemperatur (RT) über Nacht gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde
5 das entstandene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt. Das erhaltene Produkt wurde in einem Gemisch aus 20 ml Trifluoressigsäure und 20 ml Dichlormethan 5h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde Fragment II mittels Flüssigkeitschromatographie
10 gereinigt.

Je 2 mmol Fragment I, Fragment II, DIC, HOBt und Triethylamin wurden in 14 ml DMF bei RT über Nacht gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt mittels Flüssigkeitschromatographie gereinigt. Zur
15 Umwandlung des Cyanids in das Amidin wurden 1 mmol des Cyanids in 10 ml Chloroform gelöst, 5 ml einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in trockenem Methanol dazugegeben und zwei Tage bei 4°C stehengelassen. Nach Entfernung der Lösungsmittel im Vakuum wurden 20 ml einer
20 wasserfreien Lösung von Ammoniak in Methanol dazugegeben und 4 h bei RT gerührt. Das gewünschte Produkt, 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-{2-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid wurde mittels HPLC gereinigt.

25

C29H34N6O3 (514.6327)

ESI-TOF-MS: 515 [M+H]⁺

30 BEISPIEL 42

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-{2-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-1-methyl-2-oxo-ethyl}-2-phenyl-acetamid
35 erhalten.

In Analogie zu Beispiel 41, unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien, wurden ausserdem die vier Diastereomere selektiv synthetisiert.

5 C29H34N6O3 (514.6327)
ESI-TOF-MS: 515 [M+H]⁺

BEISPIEL 43

10 In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde [2-Benzyl-
oxy-5-((3-carbamimidoyl-phenylamino)-{2-[4-(2-hydroxy-phenyl)-
piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylcarbamoyl}-methyl)-phenoxy]-
essigsäure erhalten.

15

C36H38N6O7 (666.7403)
ESI-TOF-MS: 667 [M+H]⁺

20 BEISPIEL 44

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 4-((3-
Carbamimidoyl-phenylamino)-{2-[4-(2-nitro-phenyl)-
piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylcarbamoyl}-methyl)-benzoesäure
25 erhalten.

C28H29N7O6 (559.5866)
ESI-TOF-MS: 560 [M+H]⁺

30

BEISPIEL 45

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(3-
Carbamimidoyl-phenylamino)-N-[[pyridin-3-ylmethyl]-
35 carbamoyl]-methyl)-2-quinolin-4-yl-acetamid erhalten.

C26H25N7O2 (467.5349)

ESI-TOF-MS: 468 [M+H]⁺

5 BEISPIEL 46

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-[2-(6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-2-oxo-ethyl]-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid
10 erhalten.

C34H41N5O10 (679.7334)

ESI-TOF-MS: 680 [M+H]⁺

15

BEISPIEL 47

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde N-[2-(4-Acetyl-4-phenyl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid
20 erhalten.

25 C36H43N5O9 (689.7722)

ESI-TOF-MS: 690 [M+H]⁺

BEISPIEL 48

30 In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde (3-{(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-[2-(6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-methyl}-phenoxy)-essigsäure erhalten.

35

C30H33N5O7 (575.6268)

ESI-TOF-MS: 576 [M+H]⁺

BEISPIEL 49

5 In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde {3-[[2-(4-Acetyl-4-phenyl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-phenoxy}-essigsäure erhalten.

10

C32H35N5O6 (585.6657)

ESI-TOF-MS: 586 [M+H]⁺

15 BEISPIEL 50

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde [3-((3-Carbamidoyl-phenylamino)-(2-[4-(2,4-difluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylcarbamoyl)-methyl)-phenoxy]-
20 acetic acid tert-butyl ester erhalten.

C33H38F2N6O5 (636.7048)

ESI-TOF-MS: 637 [M+H]⁺

25

BEISPIEL 51

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 2-(5-Carbamidoyl-2-methoxy-phenylamino)-N-{2-[4-(2-methoxy-
30 phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid erhalten.

C35H44N6O10 (708.7751)

35

ESI-TOF-MS: 709 [M+H]⁺

BEISPIEL 52

In Analogie zu Beispiel 1 und unter Verwendung der entsprechenden geeigneten Ausgangsmaterialien wurde 4-[4-((3-
5 Carbamimidoyl-phenylamino)-(2-[4-(2-methoxy-phenyl)-
piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylcarbamoyl)-methyl)-3-methoxy-
phenoxy]-buttersäure erhalten.

C33H40N6O7 (632.7228)

10 ESI-TOF-MS: 633 [M+H]+

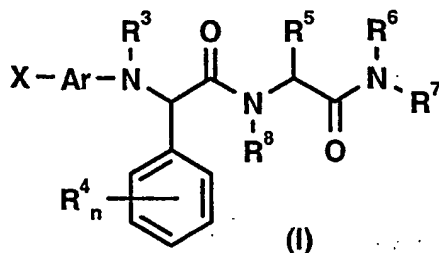
Um die Inhibierungswirkung gegenüber der Faktor Xa-Aktivität zu zeigen, wurden chromogene Peptid-Substrate
15 verwendet. Die Hemmung der amidolytischen Aktivität von Faktor Xa durch die oben beschriebenen Verbindungen wurde wie folgt gezeigt. Die Messungen wurden bei Raumtemperatur in Mikrotiterplatten durchgeführt. Die Verbindungen wurden in Dimethylsulfoxid aufgelöst und 5 µl dieser Lösung wurden
20 zu einer 1 nM Lösung von humanem rekombinantem Faktor Xa (Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN, USA) in einem Puffer (pH: 8,0 und unter Verwendung von 50 mM Tris-HCl, 100 mM NaCl, 0,1 % PEG 6000 und 0,05 % Tween 80) gegeben. Schließlich wurden 200 µM N-Methoxycarbonyl-D-
25 norleucyl-glycyl-L-arginin-4-nitranilidacetat (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) in Puffer zugesetzt und die Hydrolyse des Substrats mit einem Spektralphotometer Spectra Flour Plus (Tecan, Crailsheim, Deutschland) über einen Zeitraum von 20 min verfolgt. Die Berechnung der
30 IC₅₀-Werte erfolgte mit Hilfe des Programms "GraFit 4" der Firma Erithacus Software Ltd. (Staines, Middlesex, UK). Unter der Annahme, dass die Kinetik eine kompetitive Inhibition aufweist, konnte der K_i-Wert nach der Cheng-Prusoff-Gleichung: $K_i = IC_{50} / (1 + [S] / K_m)$ bestimmt werden
35 (Cheng and Prusoff, Biochemical Pharmacology 1973, 22: 3099-3108). Das selbe Verfahren aber unter Verwendung von

Tosyl-glycyl-prolyl-lysin-4-nitranilidacetat als Substrat in Hepes-Puffer (pH 7.8), wurde zur Bestimmung der Hemmung der proteolytischen Aktivität von rekombinanter humaner Tryptase (Promega, Madison, WI, USA) durch die besagten 5 Verbindungen verwendet.

Die IC_{50} Werte der oben genannten Beispiele liegen im Bereich von 1 nM bis $1\mu M$.

Patentansprüche

- 5 1. Verbindungen der Formel (I):



worin

- 10 X gleich Cl, Br oder $R^1-N=C(-NH_2)-$ ist, worin
 R^1 gleich H, -OH, $-C(=O)OR^2$, Alkyl, Aralkyl, Aralkyloxy
oder eine Heteroalkyl-Gruppe wie z.B. Alkyloxy, Acyl
oder Acyloxy ist, worin
 R^2 gleich Alkyl, Heteroalkyl, eine carbocyclische
15 Gruppe, Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Hetero-
arylalkyl oder Aralkyl ist;

Ar gleich Arylen, Heteroarylen, Heteroarylalkylen oder
Aralkylen ist, wobei X direkt an das aromatische
20 Ringsystem gebunden ist;

R^3 gleich H, Alkyl, Heteroalkyl or Aralkyl ist;

- 25 die Gruppen R^4 unabhängig voneinander Alkyl-Gruppen,
die mit einer oder mehreren -OH oder -NH₂ -Resten
substituiert sein können, Heteroalkyl-Gruppen,
carbocyclische Gruppen, Heterocycloalkyl-Gruppen,
Aryl-Gruppen, Heteroaryl-Gruppen oder Aralkyl-Gruppen
sind, wobei diese Gruppen mit einer oder mehreren
30 unsubstituierten Gruppen, ausgewählt aus Alkyl,
Heteroalkyl wie z.B. Alkyloxy, Acyl oder Acyloxy,
einer carbocyclischen Gruppe, Heterocycloalkyl, Aryl,

Heteroaryl oder Aralkyl, substituiert sein können, oder Hydroxylgruppen oder Glycosyloxy-Gruppen sind;

n eine ganze Zahl von 0 bis 5 ist;

5

R⁵ gleich H, Alkyl, Heteroalkyl, eine carbocyclische Gruppe, Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl oder Aralkyl ist;

10

R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander H, Alkyl, Heteroalkyl, eine carbocyclische Gruppe, Heterocycloalkyl wie z.B. Aryl-heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl oder Heteroarylalkyl sind, wobei diese Gruppen mit einer oder mehreren Gruppen, ausgewählt aus Alkyl, Heteroalkyl wie z.B. Alkoxy, Acyl oder Acyloxy, einer carbocyclischen Gruppe, Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Aralkyl, -OH oder -NH₂, substituiert sein können,

15

oder zusammen Teil eines Heterocycloalkyl-Ringsystems, insbesondere eines Arylheterocycloalkyl-Ringsystems wie z. B. Aryl-Piperazinyll, oder eines Heteroaryl-Ringsystems sind, wobei diese Systeme mit einer oder mehreren Gruppen, ausgewählt aus Alkyl, Heteroalkyl wie z.B. Alkoxy, Acyl oder Acyloxy, einer carbocyclischen Gruppe, Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Aralkyl, -OH oder -NH₂, substituiert sein können; und

20

25

30

R⁸ H, Alkyl, Heteroalkyl, eine carbocyclische Gruppe, Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl oder Aralkyl oder zusammen mit R⁵ Teil eines Heterocycloalkyl-Ringsystems ist;

35

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin $X = R^1-N=C(-NH_2)-$.
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin $R^1 = H$, OH
5 oder C_1-C_4 -Alkyloxy.
4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin
Ar ein gegebenenfalls substituiertes meta-Phenylen
ist.
- 10 5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin
Ar in para-Stellung zu X durch eine OH-, NH_2 -, C_1-C_4 -
Alkyloxy-, C_1-C_4 -Alkylamino-, C_2-C_6 -Dialkylamino-gruppe
oder ein Halogenatom substituiert ist.
- 15 6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin
 $R^3 = H$.
7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin
20 die Reste R^4 unabhängig voneinander eine OH-,
-OCH₂COOH, -COOH, C_1-C_4 -Alkyloxy-, eine Glycosyloxy-
Gruppe oder ein Halogenatom sind.
8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, worin
25 $n = 0, 1$ oder 2.
9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin
 R^5 gleich H, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Heteroalkyl oder die
Seitenkette einer natürlichen Aminosäure ist.
- 30 10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9, worin
 R^6 und R^7 zusammen Teil eines Aryl-Piperazinylrings
sind.
- 35 11. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10, worin
 $R^8 = H$ oder C_1-C_6 -Alkyl.

12. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 11 als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvanzien enthalten.
5
13. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Hemmung von Faktor Xa.
10
14. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Behandlung und/oder Vorbeugung von thromboembolytischen Erkrankungen, arterieller Restenose, Blutvergiftung, Krebs, akuten Entzündungen, oder sonstigen Erkrankungen, die durch Faktor Xa-Aktivität vermittelt werden.
15
15. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zum Einsatz bei der Gefäßchirurgie.
20

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. Februar 2002 (28.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/16312 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 257/18,
259/18, C07D 295/16, 295/18, A61K 31/495, 31/165,
A61P 7/02

(74) Anwälte: FORSTMAYER, D. usw.; Boeters & Bauer,
Bereiteranger 15, 81541 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/09753

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. August 2001 (23.08.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Angaben zur Priorität:
100 41 402.8 23. August 2000 (23.08.2000) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US*): MORPHOCHEM AG [DE/DE]; Gmunder Strasse
37-37a, 81379 München (DE).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): CAPPI, Michael, W.
[DE/DE]; Jean-Paul-Richterstrasse 37, 81369 München
(DE). FUCHS, Thilo [DE/DE]; Volksgartenstrasse
9, 80639 München (DE). ECKL, Robert [DE/DE];
Richard-Riemerschmid-Allee 67/1, 82141 München (DE).
SCHABBERT, Silke [DE/DE]; Lanzstrasse 36, 80689
München (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 20. Juni 2002

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 02/16312 A3

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS INHIBITING FACTOR Xa ACTIVITY

(54) Bezeichnung: NEUE VERBINDUNGEN, DIE FAKTOR Xa-AKTIVITÄT INHIBIEREN

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate or a pharmaceutically acceptable formulation of the same. Said compounds can be used for inhibiting factor Xa and for preventing and/or treating thrombo-embolic illnesses.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmazeutisch akzeptable Formulierung derselben. Diese Verbindungen können zur Hemmung von Faktor Xa und zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen verwendet werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PC1/EP 07/09753

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C257/18 C07C259/18 C07D295/16 C07D295/18 A61K31/495
A61K31/165 A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 921 116 A (HOFFMANN LA ROCHE)- 9 June 1999 (1999-06-09) page 12, line 12 - line 18 claim 1	1, 14
X, P	WO 01 14320 A (CAPPI MICHAEL ; FUCHS THILO (DE); ILLGEN KATRIN (DE); MORPHOCHEM AG) 1 March 2001 (2001-03-01) page 41; example 125 page 58; example 217	1-4, 6, 8, 9, 11-13, 15, 16
A	EP 1 020 434 A (KISSEI PHARMACEUTICAL) 19 July 2000 (2000-07-19) page 58 - page 59; tables 1.2	1, 13



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 February 2002

Date of mailing of the international search report

15/02/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bedel, C

ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

Continuation of box I.1

Although Claims Nos. 13-15 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound or composition.

Continuation of box I.1

Claims Nos. 13-15

PCT Rule 39.1(iv) – Methods for the therapeutic treatment of the human or animal body.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

on patent family members

International Application No

PCT/EP 09753

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0921116	A	09-06-1999	EP 0921116 A1	09-06-1999
			AU 739769 B2	18-10-2001
			AU 9521098 A	24-06-1999
			BR 9805320 A	11-04-2000
			CZ 9803969 A3	17-11-1999
			HR 980614 A1	31-08-1999
			HU 9802808 A2	28-06-1999
			JP 3236267 B2	10-12-2001
			JP 11246507 A	14-09-1999
			NO 985646 A	07-06-1999
			PL 330104 A1	07-06-1999
			TR 9802513 A2	21-06-1999
			US 6140353 A	31-10-2000
			ZA 9811077 A	04-06-1999
WO 0114320	A	01-03-2001	DE 19939910 A1	01-03-2001
			AU 6572900 A	19-03-2001
			WO 0114320 A1	01-03-2001
EP 1020434	A	19-07-2000	AU 8747598 A	16-03-1999
			EP 1020434 A1	19-07-2000
			CN 1268116 T	27-09-2000
			WO 9910316 A1	04-03-1999
			ZA 9807676 A	25-02-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Patentzeichen

PCT/EP 009753

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C257/18 C07C259/18 C07D295/16 C07D295/18 A61K31/495
A61K31/165 A61P7/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C A61K C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 921 116 A (HOFFMANN LA ROCHE) 9. Juni 1999 (1999-06-09) Seite 12, Zeile 12 - Zeile 18 Anspruch 1	1, 14
X, P	WO 01 14320 A (CAPPI MICHAEL ; FUCHS THILO (DE); ILLGEN KATRIN (DE); MORPHOCHEM AG) 1. März 2001 (2001-03-01) Seite 41; Beispiel 125 Seite 58; Beispiel 217	1-4, 6, 8, 9, 11-13, 15, 16
A	EP 1 020 434 A (KISSEI PHARMACEUTICAL) 19. Juli 2000 (2000-07-19) Seite 58 -Seite 59; Tabellen 1,2	1, 13

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Februar 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

15/02/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bedel, C

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl die Ansprüche 13-15 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

Fortsetzung von Feld I.1

Ansprüche Nr.: 13-15

Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

selben Patentfamilie gehören

Internationaler Zeichen

PC1/EP 09753

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0921116 A	09-06-1999	EP 0921116 A1	09-06-1999
		AU 739769 B2	18-10-2001
		AU 9521098 A	24-06-1999
		BR 9805320 A	11-04-2000
		CZ 9803969 A3	17-11-1999
		HR 980614 A1	31-08-1999
		HU 9802808 A2	28-06-1999
		JP 3236267 B2	10-12-2001
		JP 11246507 A	14-09-1999
		NO 985646 A	07-06-1999
		PL 330104 A1	07-06-1999
		TR 9802513 A2	21-06-1999
		US 6140353 A	31-10-2000
		ZA 9811077 A	04-06-1999
WO 0114320 A	01-03-2001	DE 19939910 A1	01-03-2001
		AU 6572900 A	19-03-2001
		WO 0114320 A1	01-03-2001
EP 1020434 A	19-07-2000	AU 8747598 A	16-03-1999
		EP 1020434 A1	19-07-2000
		CN 1268116 T	27-09-2000
		WO 9910316 A1	04-03-1999
		ZA 9807676 A	25-02-1999